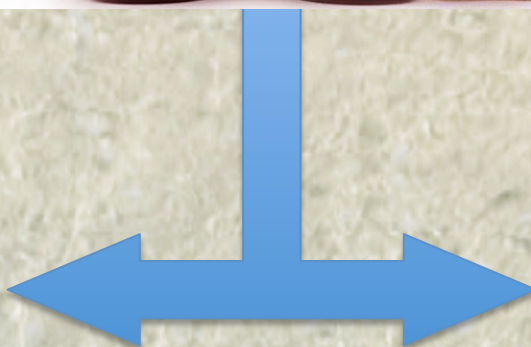




ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA DE LAS  
LÁGRIMAS ARTIFICIALES VISUXL® Y XILIN FRESH  
EN MUJERES MENOPÁUSICAS CON TRATAMIENTO  
FARMACOLÓGICO QUE PUEDE FAVORECER LA SEQUEDAD OCULAR



José Manuel Serrano Morales

Grado en Óptica y Optometría





Universidad de Sevilla. Facultad de Farmacia.

## TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Óptica y Optometría

“ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA DE LAS LÁGRIMAS ARTIFICIALES  
VISUXL® Y XILIN FRESH EN MUJERES MENOPÁUSICAS CON TRATAMIENTO  
FARMACOLÓGICO QUE PUEDE FAVORECER LA SEQUEDAD OCULAR”

TFG experimental

José Manuel Serrano Morales

En Sevilla, a 13 de junio de 2019; Facultad de Farmacia

## TUTORES

Dr. José María Sánchez González  
Dra. María del Carmen Sánchez González

Departamento de Física de la Materia Condensada

## ABREVIATURAS

**BUT:** Break Up Time

**DEWS:** Dry Eye Workshop

**DMAE:** Degeneración Macular Asociada a la Edad

**EEM:** Error Estándar de la Media.

**NIBUT:** Non Invasive Break Up Time

**OSDI:** Ocular Surface Disease Index

**UFL:** Unidad Funcional Lagrimal



## RESUMEN

**Objetivos:** comparar el efecto de la administración de una lágrima artificial (XilinFresh o VisuXL) en dos grupos de pacientes menopáusicas sometidas a algún tratamiento farmacológico que contribuya a que se produzca sequedad ocular.

**Material y métodos:** se evaluó la sintomatología relacionada con la sequedad ocular, la cantidad y calidad de la película lagrimal mediante test de OSDI, Schirmer y BUT respectivamente. Dichas pruebas se realizaron antes de la administración de XilinFresh o VisuXL. Transcurrido un mes se realizaron nuevamente las tres pruebas anteriormente citadas. Finalizaron el estudio 60 mujeres, de las cuales 30 recibieron XilinFresh y 30 recibieron VisuXL. Todas ellas estaban en estado de menopausia y recibían tratamiento farmacológico que contribuía a producir sequedad ocular. Los datos se analizaron mediante análisis estadísticos utilizando el test de la “t de Student” para comparar los resultados de ambos grupos.

**Resultados:** ambos grupos mejoraron el estado de sequedad ocular, sin embargo el grupo que recibió VisuXL, a pesar de recibir una menor dosificación, experimentó una mayor mejoría tanto en la sintomatología (54,5% frente a 39,7%) como en la calidad de la película lagrimal (101% frente a 75,6%) con respecto al grupo que recibió XilinFresh. No se observaron diferencias en la cantidad de lágrima entre ambos grupos.

**Conclusión:** la composición más compleja de VisuXL, con ácido hialurónico reticulado, coenzima Q10 y vitamina E, hace que incluso con una menor pauta de administración, se obtenga una mayor mejora en la sequedad ocular de las pacientes menopáusicas sometidas a algún tratamiento farmacológico que contribuya a que se produzca sequedad ocular.

**Palabras clave:** ojo seco, lágrima artificial, ácido hialurónico, menopausia, medicamentos.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
<b>Principales estructuras del ojo.....</b>	<b>5</b>
<b>La lágrima y el sistema lagrimal.....</b>	<b>7</b>
<b>Déficit de lágrima y ojo seco.....</b>	<b>8</b>
<b>Evaluación del flujo y la estabilidad lagrimal.....</b>	<b>11</b>
<b>Tratamiento del ojo seco.....</b>	<b>12</b>
<b>Lágrimas artificiales.....</b>	<b>13</b>
<b>Formulación de las lágrimas artificiales.....</b>	<b>14</b>
<b>VisuXL.....</b>	<b>16</b>
<b>XilinFresh.....</b>	<b>16</b>
OBJETIVOS.....	17
METODOLOGÍA.....	17
<b>Búsqueda bibliográfica.....</b>	<b>17</b>
<b>Desarrollo del estudio.....</b>	<b>18</b>
<b>Pruebas de evaluación lagrimal.....</b>	<b>19</b>
<b>Grupo muestral.....</b>	<b>20</b>
<b>Criterios de inclusión y exclusión.....</b>	<b>22</b>
<b>Tratamiento y presentación de los resultados.....</b>	<b>22</b>
RESULTADOS.....	23
<b>Evaluación previa al tratamiento.....</b>	<b>23</b>
<b>Evolución de la sintomatología.....</b>	<b>24</b>
<b>Evolución en la cantidad de lágrima.....</b>	<b>24</b>
<b>Evolución en la calidad de la película lagrimal.....</b>	<b>25</b>
DISCUSIÓN.....	26
CONCLUSIONES.....	28
BIBLIOGRAFÍA.....	29
ANEXOS.....	34

## INTRODUCCIÓN

### **Principales estructuras del ojo**

El ojo es un órgano con forma esférica formado por elementos que participan en la función visual o la protegen. Está constituido por tres capas concéntricas, que desde la más externa son (Latarjet y Ruiz-Liard, 2019):

#### *1. Capa externa*

Al ser la capa más externa, ofrece protección además de mantener la forma del globo ocular. Está formada por la esclera y la córnea, que se fusionan en una zona conocida como limbo. Además en esta capa se insertan los músculos extraoculares.

La luz que generará una imagen en la retina atravesará primero la córnea. La cara anterior de la córnea está en contacto con la película lagrimal y la posterior con el humor acuoso. Recubriendo la cara anterior del ojo y la parte interna de los párpados se encuentra un tejido mucoso, la conjuntiva (Figura 1).

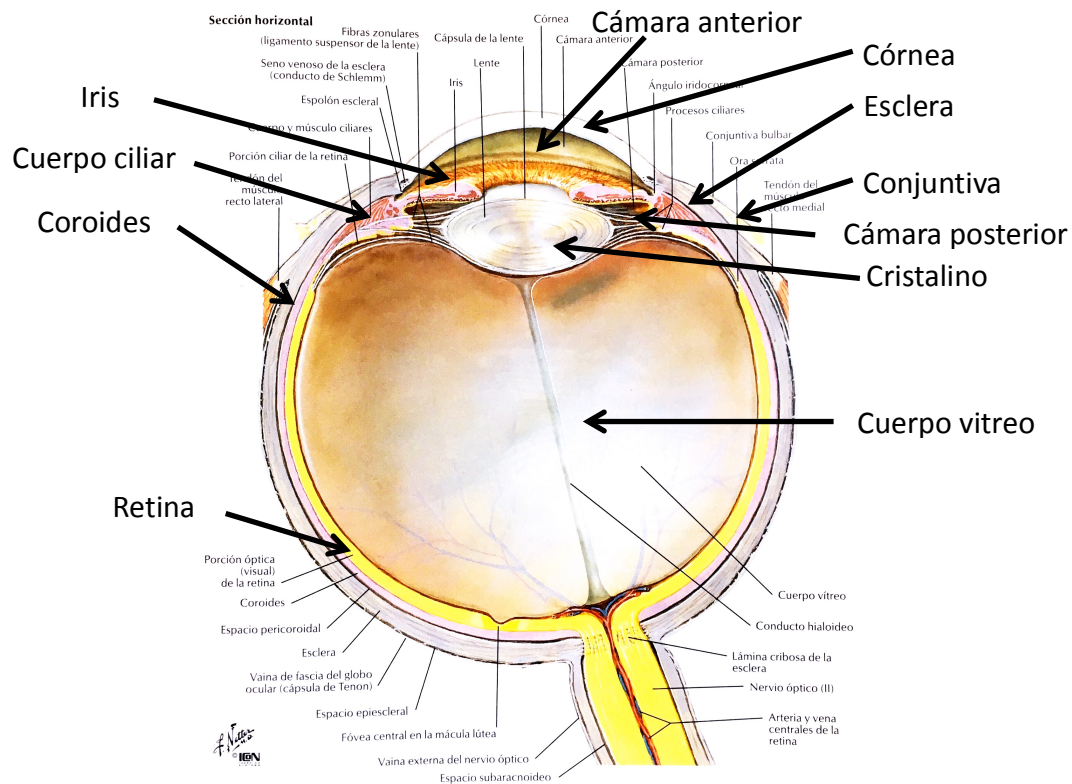
#### *2. Capa media*

Esta capa, la intermedia, es fundamental para el metabolismo de las otras dos. Se pueden distinguir tres zonas: la coroides, encargada de aportar nutrientes y recoger los productos de desecho; el cuerpo ciliar, productor del humor acuoso; y el iris, que presenta una abertura central denominada pupila, cuya función es regular la cantidad de luz que entra en el ojo (Figura 1).

#### *3. Capa interna*

La capa más interna del ojo es la túnica interna o retina. Es una membrana delgada y vascularizada. Se distinguen 10 capas en la retina: epitelio pigmentario, capa de fotorreceptores, membrana limitante externa, capa nuclear o granular externa, capa plexiforme externa, capa nuclear o granular interna, capa plexiforme interna, capa de las células ganglionares, capa de las fibras nerviosas y membrana limitante interna (Kierszenbaum y Tres, 2016).

En la retina hay distintos tipos de células, como los fotorreceptores, las células horizontales y amacrinas, las células bipolares y las células ganglionares, entre otras. Al recibir estímulos luminosos, los fotorreceptores generan potenciales de acción que se transmiten por las distintas células nerviosas y son transmitidos al cerebro por el nervio óptico hasta la corteza cerebral, donde se procesa la información visual. La zona de salida del nervio óptico se encuentra hacia posición temporal y constituye el punto ciego, por ausencia de fotorreceptores. La zona con mayor densidad de fotorreceptores es la fóvea central, localizada en una depresión en la retina central. (García-Feijoó y Pablo-Júlvez, 2012).



**Figura 1.** Esquema de la anatomía del globo ocular. Adaptado de Netter, 2003.

### *Otras estructuras*

En la parte posterior de la córnea comienza la cámara anterior, que limita con el endotelio corneal y con la cara anterior del iris y el cristalino (Figura 1). En la periferia se sitúa la red trabecular, con canales que drenan el humor acuoso. Tras el iris y el cristalino se encuentra la cámara posterior. Ambas cámaras se comunican a través de la pupila y están bañadas de humor acuoso.

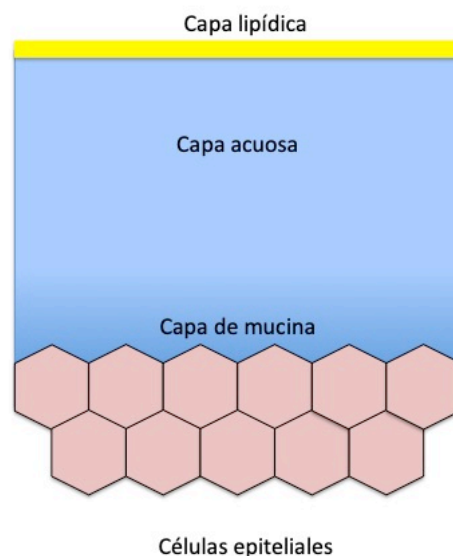


El cristalino es una lente con forma biconvexa. Es elástica y transparente, careciendo de vascularización y de inervación. Gracias a su elasticidad, puede cambiar su curvatura por acción de los músculos ciliares y permite la acomodación, es decir, enfocar a distancias cercanas (Latarjet y Ruiz Liard, 2019).

Para que la luz llegue a la retina debe atravesar todos los medios transparentes del ojo, es decir, la córnea, el humor acuoso, el cristalino y el cuerpo vítreo. Sin embargo, también es relevante para una buena calidad en la visión que la superficie de la córnea se encuentre homogénea y en buen estado, para lo que es necesaria una buena calidad de la lágrima.

### **La lágrima y el sistema lagrimal**

La lágrima forma una película que recubre tanto la córnea como la conjuntiva, evitando la desecación corneal y manteniendo el poder refractivo de la córnea. Interviene en la nutrición de la superficie ocular, permitiendo la entrada de oxígeno; y en la defensa frente a infecciones (contiene inmunoglobulina A, lactoferrina y lisozimas). La película lagrimal está constituida por tres capas, que desde la más externa son: la capa lipídica, la capa acuosa (la más gruesa) y una capa formada por mucina, en contacto directo con la superficie de la córnea (Figura 2).



**Figura 2.** Esquema de la película lagrimal.

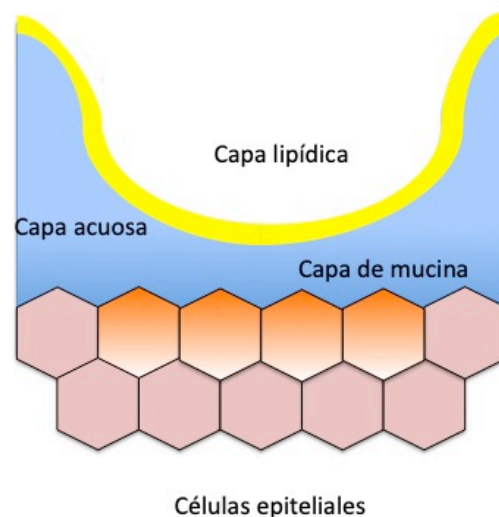
La lágrima es producida por el sistema lagrimal, constituido por la glándula lagrimal principal, responsable fundamentalmente de la secreción de lágrima refleja; por las glándulas lagrimales accesorias (glándula de Wolfring, glándula de Manz y glándula de Krause) productoras de la secreción basal; las células calciformes, localizadas en la conjuntiva bulbar y en la córnea, encargadas de la secreción mucosa; y las glándulas de Meibomio y de Zeiss, unas glándulas sebáceas secretoras del componente lipídico de la película lagrimal (Fortoul, 2013).

La lágrima tiene una composición compleja. El componente mayoritario es el agua (98,3%), conteniendo sales (1%), proteínas y glicoproteínas (0,7%). La lágrima contiene componentes estructurales cuya función es mantener la estructura de la película lagrimal; y componentes activos como enzimas, nutrientes y bacteriostáticos (Benjamin y Hill, 1983). La concentración de mucina sigue un gradiente que disminuye desde la zona más interna hasta la capa más externa de la película lagrimal. Este gradiente hace posible establecer la tensión superficial necesaria para que la lágrima se distribuya y se adhiere a la superficie ocular de forma correcta. En condiciones normales la osmolaridad de la lágrima es de  $302 \pm 9,7$  mOsm/L (Kantor, 2010).

### **Déficit de lágrima y ojo seco**

El ojo seco es una enfermedad multifactorial de la superficie ocular, que se caracteriza por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal y que va acompañada de síntomas oculares, en la que la inestabilidad e hiperosmolaridad de la superficie ocular, la inflamación y daño de la superficie ocular, y las anomalías neurosensoriales desempeñan papeles etiológicos (Craig et al., 2017). En el ojo seco se produce una alteración de la Unidad Funcional Lagrimal (UFL), formada por las glándulas lagrimales, las glándulas de Meibomio, la superficie ocular (córnea y conjuntiva), los párpados y los nervios sensitivos y motores. Los componentes de la UFL determinan las características de la película lagrimal y aseguran la integridad de la misma. El buen estado de la película lagrimal contribuye a la transparencia de la superficie corneal y por tanto, influye en la calidad de las imágenes que llegan a la retina. La funcionalidad de la UFL está condicionada por factores ambientales y endocrinos. (Stern et al., 2004).

Cuando se produce un daño en los componentes de la UFL, ya sea directo o derivado de alguna enfermedad, hay riesgo de una desestabilización de la película lagrimal que puede manifestarse como sequedad ocular (Figura 3). Por consiguiente se desecará el epitelio corneal y la mucina no se fijará, no formándose correctamente la capa acuosa sobre la superficie corneal afectada (Kantor, 2010). El daño en la superficie ocular desencadena la activación de nervios sensoriales de nocicepción, entre otros, cuya activación da lugar a la percepción de síntomas como ardor ocular, prurito, sensación de cuerpo extraño, visión borrosa o mala visión, fotofobia, fatiga visual y enrojecimiento ocular.



**Figura 3.** Esquema de la película lagrimal en un ojo seco. Las células en color naranja representan daño tisular.

La sequedad ocular puede verse favorecida por numerosos factores de riesgo, entre los que se encuentran:

- *El envejecimiento:* con el envejecimiento se produce una atrofia de las glándulas lagrimales y de Meibomio, un aumento del estrés oxidativo y en general un aumento en el estado inflamatorio, que lleva a una producción deficiente de lágrima y la consecuente aparición del síndrome de ojo seco (de Paiva, 2017). Esto explica que la prevalencia del ojo seco en mujeres de Estados Unidos aumenta de 5,7% en menores de 50 años hasta 9,8% en mayores de 75 años (Schaumberg et al., 2003).

- *Las condiciones ambientales:* se han propuesto como factores de riesgo relacionados con el síndrome de ojo seco la humedad, la temperatura, los niveles altos de contaminantes (partícula en suspensión, CO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>), zonas con alta densidad de tráfico rodado o una actividad industrial intensa (Alves et al., 2014).

- *La menopausia* o climaterio es una de las principales causas de sequedad ocular. La disminución en la producción de estrógeno y progesterona (hormonas sexuales) provocan alteraciones en las secreciones tanto de las glándula lagrimales y glándulas de Meibomio como en la superficie del epitelio ocular. Existen estudios en los que con una terapia hormonal con andrógenos de administración sistémica o local se ha logrado una mejoría de los síntomas de sequedad ocular (Sriprasert et al., 2016).

- *Tratamientos farmacológicos con algunos grupos de fármacos* pueden contribuir a la sequedad ocular. En general, la hiposecreción lagrimal por esta causa remite tras detener el tratamiento farmacológico causante. Los principales fármacos que pueden influir en la sequedad ocular son: ansiolíticos, antidepresivos, antihistamínicos, antihipertensivos y diuréticos, broncodilatadores o analgésicos fuertes (Fraunfelder et al., 2012).

- *Déficit de ácidos grasos esenciales:* se ha descrito que un déficit en omega 3 altera la secreción de las glándulas de Meibomio, por lo que un aporte de omega 3 restablecerá la capa lipídica lagrimal, disminuyendo la tasa de evaporación lagrimal. (Kangari et al., 2013).

- *Enfermedades sistémicas autoinmunes* como la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren, el lupus eritematoso, la enfermedad de Graves o la esclerosis múltiple (Patel y Lundy, 2002).

- *Uso de pantallas de visualización:* disminuye la frecuencia de parpadeo debido al grado de fijación y concentración, no distribuyéndose la lágrima correctamente. Para disminuir los síntomas se recomienda parpadear de forma lenta, completa y consciente cada cierto tiempo (Vicente-Herrero et al., 2014).



- *Lentes de contacto*: las lentes de contacto se insertan en la película lagrimal rompiendo su estabilidad. Se forma una porción delante de la lente de contacto, otra por detrás y otra en forma de menisco alrededor de la misma. Además el uso de lentes de contacto produce una disminución en el estímulo de parpadeo, aumentando la evaporación de la lágrima. Adicionalmente, la evaporación de la lágrima se ve favorecida por el menor espesor de la película lagrimal delante de la lente de contacto, presentando un tiempo de rotura menor al normal (Torras y Moreno, 2006).

- *Cirugías oculares* como la cirugía refractiva, queratoplastia, cirugía de cataratas o cirugías palpebrales pueden causar o agravar la sequedad ocular, bien por mecanismos de la propia cirugía (como pérdida de inervación corneal) o por la administración de medicamentos tópicos tras la misma (Craig et al., 2017). La disfunción lagrimal preexistente es un factor muy relevante que influye en que el paciente sometido a cirugía refractiva desarrolle ojo seco (Tanbakouee et al., 2016).

### **Evaluación del flujo y la estabilidad lagrimal**

Para evaluar el flujo lagrimal se utiliza la evaluación del menisco lagrimal, el test de Schirmer, el hilo de rojo fenol, la fluorofotometría y el test de aclaramiento lagrimal (Pinto et al., 2011). El grosor y el radio del menisco lagrimal están relacionados con el volumen de lágrima que hay sobre la superficie ocular (Oguz et al., 2000). El test de Schirmer fue descrito originalmente por Otto Schirmer en 1903 y está considerado como una de las pruebas tradicionales para el diagnóstico del síndrome de ojo seco (Yokoi y Komuro, 2004). Existen distintas variantes del test de Schirmer: Schirmer I, en el que se inserta una tira de papel secante en el tercio externo de la conjuntiva bulbar inferior durante 5 minutos, evaluándose la secreción lagrimal total; el Schirmer I modificado, en el que se aplica anestesia tópica para evaluar la secreción basal (Hanson et al., 1975); y el Schirmer II, con anestesia tópica y estimulación de la mucosa nasal, provocando el reflejo nasolagrimal (Doughman, 1973). El volumen lagrimal también se puede evaluar mediante un hilo de rojo fenol, colocado al igual que la tira de papel en el test de Schirmer, pero permaneciendo solamente 15 segundos. El hilo cambia de color amarillo a rojo al contacto con la lágrima. Estimula mínimamente la secreción refleja (Tomlinson, 2001). Tanto la fluorofotometría como el test de

aclaramiento lagrimal miden la eliminación de la lágrima.

Para la evaluación de la estabilidad lagrimal se utiliza el tiempo de ruptura lagrimal (Break Up Time, BUT) y la medida del espesor de la capa lipídica. El BUT fue descrito por Norm en 1969 y consiste en instilar fluoresceína en la superficie ocular para visualizar la película lagrimal y medir el tiempo que tarda en romperse desde el último parpadeo. Se consideran valores normales de BUT los superiores a 10 segundos. Para evitar la instilación de fluoresceína, se ha descrito el BUT no invasivo (NIBUT), en el que se proyecta una imagen en la superficie corneal y se mide el tiempo que tarda en deformarse dicha imagen (Mengher et al., 1985). Para ello se puede utilizar un queratómetro o un topógrafo, entre otros instrumentos. La medida del espesor de la capa lipídica también da información sobre el grado de evaporación de la lágrima, ya que si esta capa es estable se retrasa la evaporación (Craig y Tomlinson, 1997). Para observar la capa lipídica, el método más utilizado es el TearScope, que permite observar además del espesor, el patrón y la fluidez (Guillon, 1998). Otro indicador de la dinámica lagrimal es la medida de la osmolaridad de la lágrima, es decir, la cantidad de soluto disuelto en un volumen determinado (Aguilar, 2008).

### **Tratamiento del ojo seco**

El tratamiento principal cuando existe ojo seco es la aplicación de lágrimas artificiales para suplir el déficit de lágrima, bien en cuanto a calidad, cantidad o ambos. Además de las lágrimas artificiales, existen otros tratamientos complementarios o alternativos. Algunos de estos son:

- Secretagogos: como la pilocarpina, un parasimpaticomimético, por vía oral. Mejora la sintomatología relacionada con el ojo seco por aumentar la producción lagrimal (Gálvez et al., 1998).
- Antiinflamatorios: principalmente ciclosporina de aplicación tópica, ya que el ojo seco puede tener un origen inflamatorio (Gayton, 2009).
- Vitamina A: favorece la reparación del epitelio y su déficit puede favorecer la aparición de sequedad en la superficie ocular. Se administra por vía tópica

(Kim et al., 2009).

- Ácidos grasos poliinsaturados: influyen en la composición de fosfolípidos de la lágrima, mejorando las características de la capa lipídica (Bhargava et al., 2016).
- Terapias no farmacológicas: una de las más utilizadas es la oclusión del sistema de drenaje de la lágrima. Se mejora tanto la calidad como la cantidad del componente acuoso de la lágrima. Sólo se realiza esta terapia en los casos severos (Gálvez et al., 1998).

### **Lágrimas artificiales**

Según la Real Farmacopea Española 5a ed. las lágrimas artificiales son preparaciones estériles líquidas o semisólidas destinadas a ser administradas en el globo ocular con el fin de conseguir lubricación ocular e intentar suplir el déficit de lágrima natural. Por ello su composición tiene como objetivo emular las características físico-químicas de las lágrimas naturales en cuanto a pH, osmolaridad, viscosidad y tensión superficial (Torras y Moreno, 2006).

#### *pH*

El pH de las lágrimas artificiales debe ser neutro o ligeramente alcalino, al igual que las lágrimas naturales, para evitar alterar el epitelio corneal (Torras y Moreno, 2006).

#### *Tensión superficial*

La tensión superficial de la lágrima es la característica que determina su humectabilidad y hace posible que se extienda por la superficie del ojo. Para que ésta se recubra por la lágrima artificial, es necesaria la presencia de factores surfactantes, que disminuyan la tensión superficial de la misma (Torras y Moreno, 2006).

#### *Osmolaridad*

La osmolaridad es una medida de la concentración de electrolitos. En las lágrimas artificiales los electrolitos más utilizados son el cloruro de sodio, cloruro potásico, cloruro cálcico y cloruro magnésico. Las lágrimas artificiales deben ser hipoosmolares para contrarrestar la hiperosmolaridad que normalmente presenta la lágrima del paciente con sequedad ocular restableciendo la osmolaridad fisiológica de la lágrima,

que oscila alrededor de 300 mOsm/L (Torras y Moreno, 2006).

#### *Viscosidad*

La viscosidad se define como la resistencia a la fricción entre las moléculas que constituyen un fluido. La lágrima es ligeramente más viscosa que el agua, de 1,05–5,97 cP. Sin embargo, en las lágrimas artificiales es conveniente una viscosidad ligeramente mayor para conseguir una buena lubricación (Aldrich et al., 2013). Por el contrario, un exceso de viscosidad en la lágrima artificial puede producir visión borrosa y dificulta que el parpadeo la extienda correctamente por la superficie ocular (Torras y Moreno, 2006).

### **Formulación de las lágrimas artificiales**

#### *Vehículo*

El vehículo de elección según la Real Farmacopea Española 5a ed. es agua purificada o agua para inyectables en el caso de preparados líquidos o bien, si se trata de un preparado semisólido en gel, se utilizará parafina, glicerol o propilenglicol.

#### *Isotonizantes*

Para el ajuste de la isotonía (0,9% NaCl) de las lágrimas artificiales se utiliza principalmente cloruro sódico, aunque también se pueden utilizar otros agentes isotonizantes como otras sales de sodio o potasio.

#### *Reguladores de pH*

Para la formulación de las lágrimas artificiales se necesita un pH neutro o ligeramente alcalino. Para conseguirlo se emplean reguladores de pH como hidróxido sódico y ácido clorhídrico o tampones, como el tampón fosfato.

#### *Lubricantes y Humectantes*

Los lubricantes y humectantes se pueden clasificar en:

#### Mucílagos

Los mucílagos son polisacáridos en solución obtenidos a partir de gomas vegetales o con propiedades viscosizantes y adhesivas, por lo que se utilizan en la formulación para conseguir una viscosidad adecuada en la lágrima artificial. Pueden ser derivados



de la celulosa o de las gomas (Hidroxipropil-guar) (Gegúndez, 2013).

La **carboximetilcelulosa** (carmelosa) es un derivado de la celulosa de alto peso molecular utilizado frecuentemente en forma de sal como carboximetilcelulosa sódica. Aumenta el tiempo de permanencia en la superficie ocular al reducir la tensión superficial y aumentar la viscosidad de la lágrima (Greene et al., 1992). Su eficacia es dosis dependiente, presentando una mayor eficacia a la concentración del 1% p/v que al 0,5% p/v (Garrett y et al., 2007).

El **hidroxipropil-guar** (HP-guar) es un derivado de la goma guar. A pH neutro es líquido pero al aumentar el pH gelifica. Por tanto, la gelificación se produce en el propio ojo del paciente y es proporcional al pH y la concentración de la lágrima, consiguiéndose una viscosidad adecuada para cada caso (Christensen et al., 2004).

#### Mucopolisacáridos

Los mucopolisacáridos son polisacáridos con propiedades viscoelásticas, cuya viscosidad varía según la tensión a la que estén sometidos. En reposo la viscosidad será elevada, pero con la fuerza del parpadeo disminuye ésta. Esto hace que los mucopolisacáridos produzcan una menor sensación de visión borrosa que con los polímeros de celulosa. El mucopolisacárido más utilizado es el **ácido hialurónico** a concentraciones de 0,1%, 0,15% y 0,18% p/v. Aumentando la concentración se disminuye la tensión superficial y aumenta el contacto con la superficie ocular (Aragona et al., 2002).

#### Polímeros sintéticos:

Son polímeros derivados del vinilo con distintos grupos funcionales que les confieren una alta hidrosolubilidad y una buena tensión superficial. Destacan el alcohol polivinílico, la povidona, el polietilenglicol y el más utilizado, el **carbómero**. Éste es un polímero del ácido acrílico, una cadena de alto peso molecular que posee una alta viscosidad, baja tensión superficial y alta hidrofilia. Por el alto número de grupos carboxilos de su estructura, al entrar en contacto con agua aumenta su volumen y viscosidad, gelificándose. Los más utilizados son el carbómero 934P, carbómero 940 y carbómero 974P. Tienen un alto tiempo de permanencia en la superficie ocular pero pueden producir visión borrosa, recomendándose una aplicación nocturna.

## Lípidos

Los lípidos más utilizados son las ceras (ésteres de ácidos grasos) que actúan como lubricantes y viscosizantes favoreciendo la formación de la capa lipídica de la película lagrimal. Las más empleadas son la parafina, vaselina y lanolina. Si la forma farmacéutica es una pomada se usan como vehículo en la formulación (Torras y Moreno, 2006).

## **VisuXL**

Los componentes principales de VisuXL son el ácido hialurónico reticulado, la coenzima Q10 y la vitamina E. El ácido hialurónico es un componente relativamente frecuente en la formulación de lágrimas artificiales por sus propiedades lubricantes. La mayoría de lágrimas presentan el ácido hialurónico en forma lineal, sin embargo en VisuXL el ácido hialurónico está en forma reticulada.

Debido a la estructura reticulada del ácido hialurónico, además de lubricar, se forma una matriz líquida en la superficie ocular. En esta matriz se encuentran incluidas las moléculas de coenzima Q10 y vitamina E, que al estar ambos presentes potencian su efecto antioxidante. La coenzima Q10 además aporta una fuente de energía y protección frente al estrés oxidativo a las células de la superficie ocular, facilitando la reparación del daño tisular producido por la sequedad ocular (Postorino et al. , 2018). Además todos estos componentes permanecen más tiempo en la superficie ocular en comparación a una formulación con ácido hialurónico lineal (Muzzi y Mencucci, 2017).

## **Xilin Fresh**

El componente principal de Xilin Fresh es la carboximetilcelulosa. Es una lágrima artificial más básica pero de eficacia demostrada, ya que la carboximetilcelulosa se une a la matriz de las células epiteliales de la córnea y facilita la unión de las mismas para preservar la integridad (Garrett et al., 2007).

## OBJETIVOS

Se han definido como objetivos de este trabajo:

1. Evaluar el estado de sequedad ocular de mujeres menopáusicas que reciben tratamiento farmacológico que contribuye a dicha sequedad.
2. Evaluar el efecto sobre la sequedad ocular al administrar la lágrima artificial Xilin Fresh.
3. Evaluar el efecto sobre la sequedad ocular al administrar la lágrima artificial VisuXL.
4. Comparar la efectividad de ambas lágrimas artificiales en la población estudiada.

## METODOLOGÍA

### **Búsqueda bibliográfica**

La búsqueda bibliográfica llevada a cabo en este trabajo se ha realizado empleando bases de datos científicas como PubMed, ScienceDirect, artículos de revistas, libros y páginas web a partir de febrero de 2019.

Se realizó una búsqueda inicial, centrada en recabar información sobre la patología de la sequedad ocular en general y el empleo de lágrimas artificiales para su tratamiento utilizando como palabras clave en español “ojo seco, lágrima artificial, factores causantes de ojo seco, ácido hialurónico reticulado” y “dry eye, eye drops, cross-linked hyaluronic acid” para la búsqueda en inglés.

En búsquedas sucesivas se encontró información sobre las causas de la sequedad ocular y la influencia hormonal en ella, así como distintos grupos de fármacos que influyen en la producción de la lágrima. Una vez finalizada la búsqueda bibliográfica se identificaron los artículos científicos más relevantes relacionados con la materia de estudio de este trabajo fin de grado.

## **Desarrollo del estudio**

El diseño del estudio comprende tres fases. Una primera fase en la que se captaron los pacientes potenciales y se evaluó su inclusión o exclusión, una segunda fase durante la que se realizó la medida de lágrima previa al tratamiento y una tercera fase, que consistió en la medida de la lágrima tras finalizar el tratamiento.

### *Primera fase*

La captación de los pacientes se realizó durante el acto de dispensación en una oficina de farmacia, ofreciendo la participación en el estudio a personas que demandaban determinados medicamentos, tales como antidepresivos, ansiolíticos, antihistamínicos, broncodilatadores, antihipertensivos o analgésicos fuertes. También era requisito ser mujer con menopausia, por la influencia hormonal.

A estos pacientes se les realizó un test de OSDI (Ocular Surface Disease Index) previo para evaluar la inclusión en el estudio (ANEXO 1).

### *Segunda fase*

Los pacientes seleccionados se citaron para la primera medida de lágrima, en la que, tras la aceptación del consentimiento informado (ANEXO 2), se midió la cantidad de lágrima mediante un test de Schirmer y la calidad de la misma mediante una prueba de BUT con fluoresceína y luz azul, sin saber qué tipo de lágrima recibirían. En la misma visita se les proporcionó a las pacientes lágrimas artificiales suficientes para un mes y la hoja de instrucciones al paciente, en la que se indicaba la posología, siendo ésta de 5 veces al día en el caso de Xilin Fresh o 2 veces al día en el caso de VisuXL (ANEXOS 3 y 4).

### *Tercera fase*

Transcurrido un mes, se citaron nuevamente a los pacientes y se les realizaron nuevamente el test de OSDI, el Schirmer y el BUT. Para no condicionar la parte subjetiva dependiente del investigador, los resultados de esta segunda consulta se anotaron en otro documento distinto al documento donde se anotaron los resultados previos y sin saber qué tipo de lágrima habían recibido.

Los pacientes se asociaron a un número para preservar el anonimato. Se llevaron a



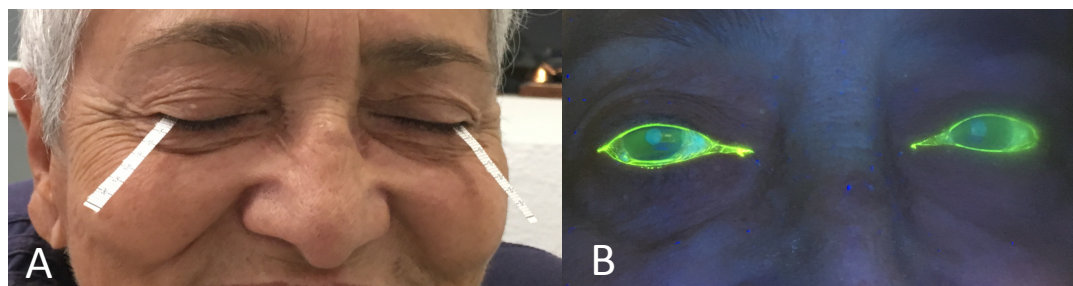
cabo dos registros distintos, uno en el que se anotaban los resultados de los test realizados y otro en el que se asignó aleatoriamente el tipo de lágrima que correspondía a cada uno. Una vez terminado el estudio se cruzaron los datos de ambos registros para obtener los resultados.

### **Pruebas de evaluación lagrimal**

La prueba diagnóstica utilizada para seleccionar a los pacientes durante la primera fase del estudio fue un cuestionario de sintomatología OSDI. Este test resultó muy útil para ello por su facilidad y rapidez de realización para poder llegar a un mayor número de pacientes. El test de OSDI presenta una buena sensibilidad y especificidad, buena repetitibilidad y validez (Schiffman et al., 2000).

Acompañando al test de OSDI se realizó tanto en la fase 2, previa al tratamiento con lágrima artificial, como en la fase 3, tras dicho tratamiento, un test de Schirmer para medir la producción de lágrima. Se mide tanto la secreción basal como la refleja. En el test de Schirmer se coloca el extremo de una tira de papel absorbente dentro del párpado inferior de ambos ojos del paciente (Figura 4A). Los valores inferiores a 10 mm/5 min en la tira de Schirmer son indicativos de sequedad ocular. (Cho y Yap, 1993).

Para la evaluación de la estabilidad lagrimal se utilizó el tiempo de ruptura lagrimal, abreviado BUT por sus siglas en inglés. Se instiló fluoresceína mediante una tira impregnada y se visualizó la integridad de la película lagrimal mediante una lámpara de Wood (Figura 4B). Se consideran valores normales de BUT los superiores a 10 segundos. Este test tiene una buena sensibilidad (Vitali et al., 1993).



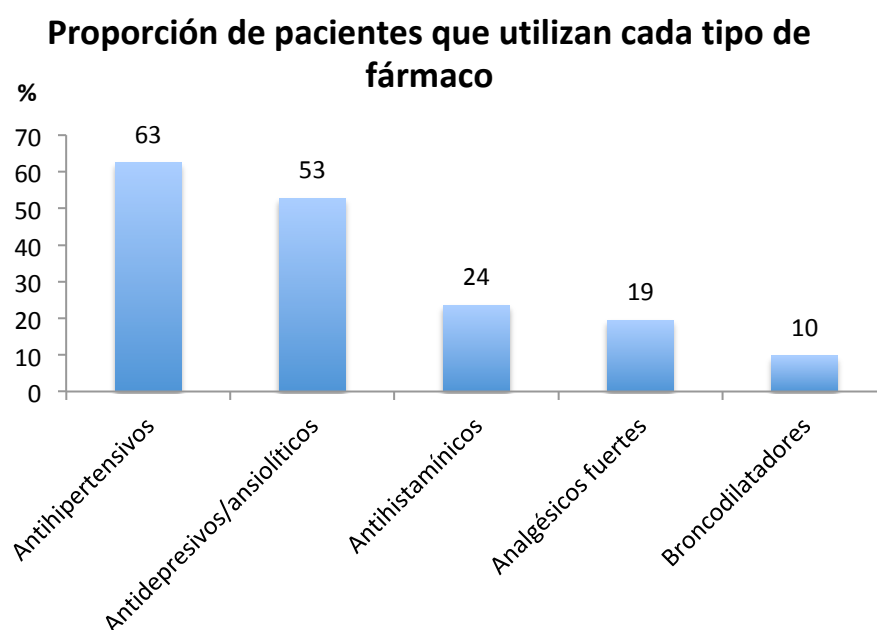
**Figura 4.** Pruebas para evaluación de la lágrima. A: Schirmer. B: BUT. Imágenes representativas de una paciente durante las pruebas.

## Grupo muestral

La muestra sobre la que se realizó el estudio debe representar a una población de mujeres en un estado hormonal menopáusico y con algún tratamiento farmacológico que favorezca la sequedad ocular según lo descrito en la introducción.

La edad de las pacientes está comprendida entre 52 y 83 años, siendo la media de 63,1 años.

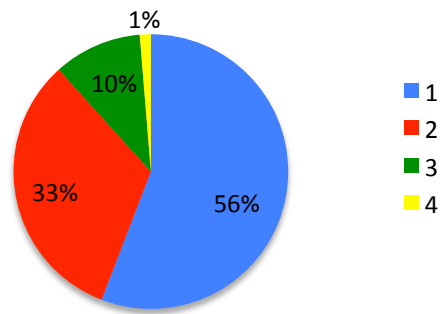
Del total de la muestra, las proporciones de individuos que tomaban los distintos tipos de fármacos se muestran en la figura 5.



**Figura 5.** Proporción de pacientes que tienen un tratamiento con los distintos fármacos que producen sequedad ocular. Encima de cada grupo se muestra el porcentaje.

No todas las pacientes recibían un tratamiento consistente en un grupo único de fármacos de entre los anteriormente descritos. Existen pacientes polimedicadas que tomaban 2 o más grupos de fármacos. Los porcentajes de pacientes según el número de tipos de fármacos que toman se muestra en la figura 6.

**Nº de fármacos por paciente**



**Figura 6.** Proporción de pacientes según el número de tipos de fármacos que toman.

Se realizaron un total de 78 encuestas y test de OSDI durante la primera fase del estudio. De las pacientes que se interrogaron en la primera fase, se excluyó a 1 por no cumplir los criterios de toma de medicación y a 2 pacientes por no presentar una puntuación en el test de OSDI suficiente. Tras la selección de las pacientes, se las citó vía telefónica para iniciar la segunda fase del estudio. Hubo 12 pacientes a las que no se pudo localizar, quedando por tanto excluidas del estudio. Durante esta fase, hubo 3 pacientes que abandonaron el tratamiento de lágrima artificial suministrado por complicaciones relacionadas con síntomas de alergia estacional. Para la tercera fase del estudio se volvió a citar a las pacientes, acudiendo todas ellas a la consulta (Tabla 1).

Nº encuestas 1ª fase	78
Nº pacientes que inician 2ª fase	63
Nº pacientes que abandonan el tratamiento	3
Nº pacientes que completan la 3ª fase	60

**Tabla 1.** Resumen del número de pacientes que han participado en cada una de las fases del estudio.

## **Criterios de inclusión y exclusión**

Los criterios de inclusión en el estudio fueron:

- Mujeres.
- En estado de menopausia.
- Consumidoras de medicación que influya en la producción de lágrima: antidepresivos, ansiolíticos, antihistamínicos, antihipertensivos, broncodilatadores o analgésicos fuertes.
- Que entiendan y firmen el consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron:

- Uso de lentes de contacto.
- Test de OSDI con puntuación <13.
- Uso de lágrimas artificiales durante el último mes antes de iniciar el estudio.

## **Tratamiento y presentación de los resultados**

Los resultados se presentan como la media acompañada de su error estándar de la media (EEM). El número de datos corresponde al número de pacientes participantes en cada fase. La comparación entre los distintos grupos experimentales (datos pareados) se realizó estadísticamente mediante el test de la “t de Student”. Las diferencias se consideraron significativas cuando  $p < 0,05$ . Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa informático “GraphPad Prism 6”.

## RESULTADOS

### Evaluación previa al tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento con la lágrima artificial correspondiente se realizaron test de OSDI, test de Schirmer y una prueba de BUT a cada paciente.

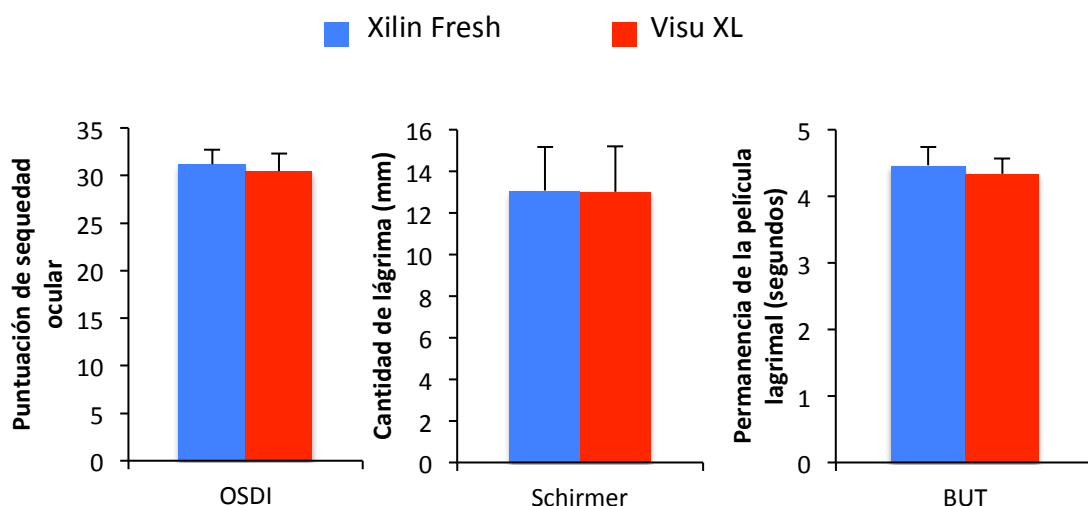
La sintomatología se evaluó en la anamnesis mediante el test de OSDI en la que las pacientes puntuaron en dicho test (sobre 50) una media de  $28,18 \pm 1,19$ .

Con respecto a la cantidad de lágrima, la media de las pacientes estaba en  $12,87 \pm 0,96$  mm. Según el corte de 10 mm para determinar una cantidad suficiente de lágrima, el 58,7% estaba por debajo de este corte.

La calidad de la película lagrimal fue deficiente en todos los pacientes, con un punto de corte en 10 segundos de tiempo de ruptura lagrimal. La media de BUT fue de  $4,41 \pm 0,12$  segundos.

Al comparar los resultados obtenidos por cada grupo de pacientes en los tres test anteriormente citados no se observaron diferencias significativas (Figura 7).

### Resultados previos a la administración de lágrimas artificiales

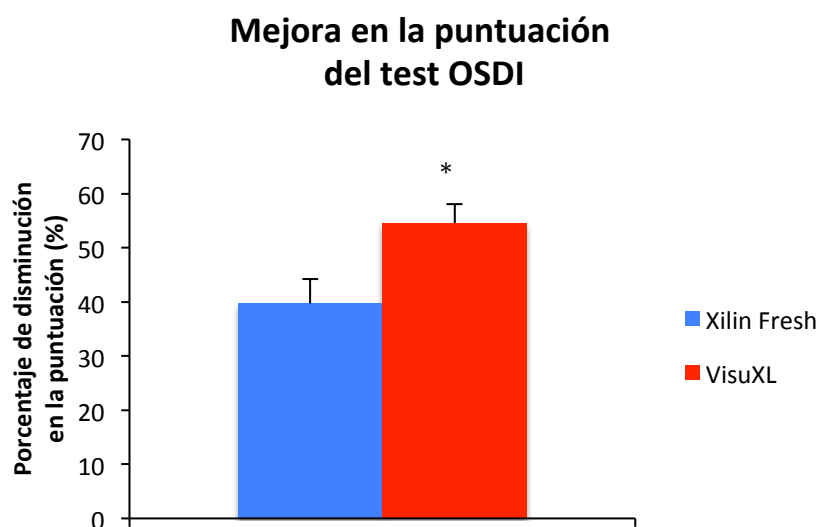


**Figura 7.** Comparación de los resultados de ambos grupos de pacientes previos a la administración de la lágrima artificial. Media  $\pm$  EEM (n=30),  $p > 0,05$ .

### Evolución de la sintomatología

Para evaluar la evolución de la sintomatología se compararon las puntuaciones obtenidas en el test de OSDI antes y después del tratamiento con las lágrimas artificiales. La mejora aquí representada implica el porcentaje en el que disminuyó la puntuación del test de OSDI.

Las pacientes que recibieron Xilin Fresh durante un mes experimentaron una mejoría del 39,7% en la sintomatología, mientras que los pacientes que recibieron VisuXL mejoraron en un 54,5% (Figura 8).

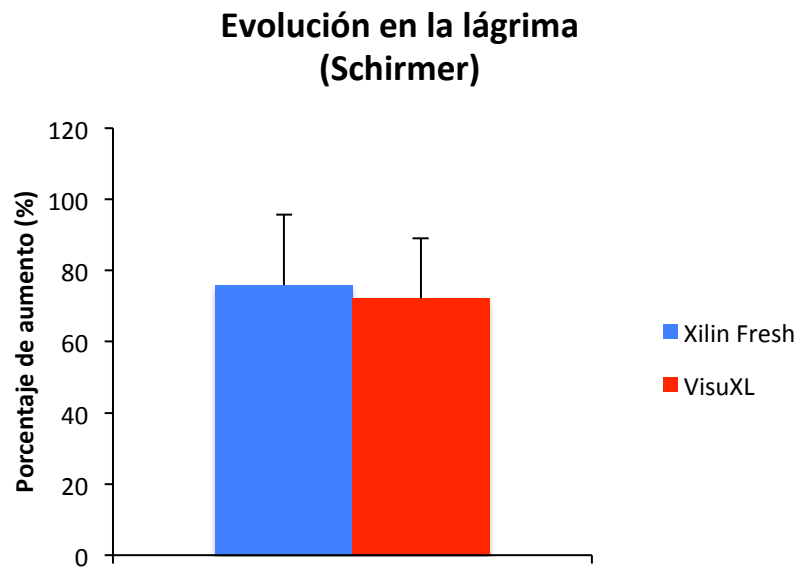


**Figura 8.** Mejoría en los resultados del test de OSDI. Se expresa porcentaje de disminución en la puntuación. Media  $\pm$  EEM (n=30), \*p<0,05.

### Evolución en la cantidad de lágrima

Para evaluar la evolución de la cantidad de lágrima se compararon las medidas del test de Schirmer antes y después del tratamiento con las lágrimas artificiales.

Los pacientes que recibieron Xilin Fresh durante un mes experimentaron una mejoría del 75,8% en la cantidad de lágrima, mientras que los pacientes que recibieron VisuXL mejoraron en un 72,1% (Figura 9).

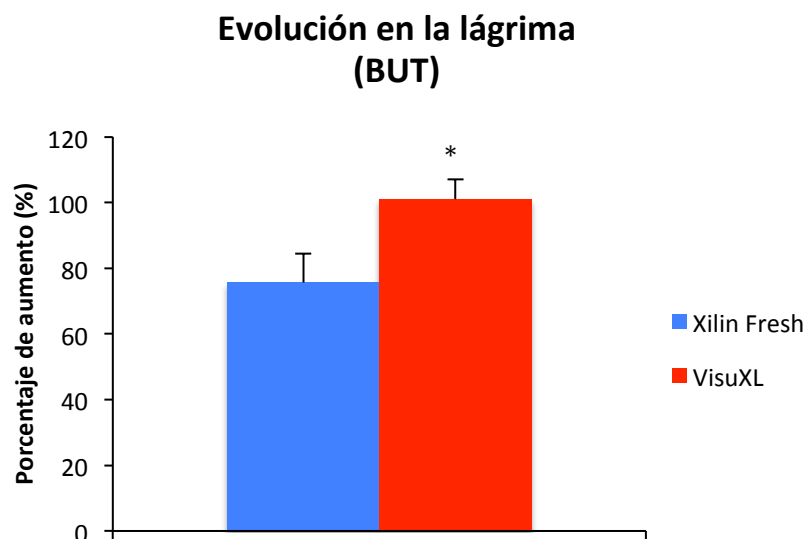


**Figura 9.** Evolución en la cantidad de lágrima según los resultados del test de Schirmer. Media  $\pm$  EEM (n=30),  $p>0,05$ .

#### **Evolución en la calidad de la película lagrimal**

Para evaluar la evolución de la calidad de la película lagrimal se compararon las medidas de BUT antes y después del tratamiento con las lágrimas artificiales.

Los pacientes que recibieron Xilin Fresh durante un mes experimentaron una mejoría del 75,6% en la calidad de la película lagrimal, mientras que los pacientes que recibieron VisuXL mejoraron en un 101,0% (Figura 10).



**Figura 10.** Evolución en la calidad de película lagrimal según los resultados de BUT. Media  $\pm$  EEM (n=30), \* $p<0,0001$ .

## DISCUSIÓN

Los resultados descritos en este trabajo sugieren que la eficacia del tratamiento de ojo seco con la lágrima VisuXL es mayor que el tratamiento con Xilin Fresh en mujeres menopáusicas bajo tratamiento farmacológico con medicamentos que contribuyen a empeorar la sequedad ocular.

Aunque en las pruebas iniciales (previas a la administración de la lágrima) realizadas durante las fases 1 y 2 del estudio, tanto en el test de OSDI como en las pruebas de BUT todas las pacientes presentaban valores indicativos de sequedad ocular, no ocurría lo mismo con las pruebas de Schirmer I. Esto se debe a que en dicha prueba, al introducir las tiras de papel en la conjuntiva se estimula la secreción refleja de la lágrima, dando valores más elevados por dicho motivo. Para evitar esto, se podría haber utilizado el Schirmer I modificado, administrando anestesia para medir solamente la secreción basal (Pinto et al., 2011). Sin embargo no fue posible por ser necesaria la prescripción médica para la administración de dicho anestésico. También hubiera sido una mejor opción disponer del instrumento Keratograph 5M como método de evaluación de la sequedad ocular (Jiang et al., 2014). En el presente estudio se han comparado las puntuaciones de los distintos test utilizados, incluido el Schirmer I, de cada paciente antes y después de la administración de la lágrima artificial correspondiente, por lo que sí fue útil este test para obtener información de la mejoría experimentada por dicho tratamiento.

Según los resultados presentados en la presente memoria, todas las pacientes estudiadas presentaron una mejoría en la sequedad ocular, mejorando en las tres pruebas de evaluación realizadas: el test de OSDI y las pruebas de BUT y Schirmer. Dicha mejoría era superior en las pacientes que recibieron VisuXL a una posología de dos instilaciones diarias frente a las pacientes que se administraron 5 gotas diarias de Xilin Fresh. La diferencia en la posología viene dada por las diferentes composiciones de ambas lágrimas artificiales. Se debe a la mayor acción lubricante del ácido hialurónico reticulado y al mayor tiempo de permanencia que presenta la lágrima, además de formularse con coenzima Q10 y vitamina E. Se ha descrito que desde la administración de 2 gotas al día se observa mejoría en los daños producidos por la



sequedad ocular y la cirugía (Fogagnolo et al., 2013). Una menor posología ayuda al cumplimiento terapéutico y por consiguiente favorece un mejor resultado en el tratamiento de la sequedad ocular.

Además, la vitamina E, junto con la suplementación con otros antioxidantes como la vitamina C, betacaroteno y zinc, se ha descrito que disminuye el desarrollo de la DMAE avanzada (Chew et al., 2013). El uso de vitamina E junto con coenzima Q10 fue evaluado en un ensayo a corto plazo en el que se asoció la coenzima Q10 con una mejor recuperación en post-cirugía de cataratas (Fogagnolo et al., 2013). Sin embargo, en otros ensayos realizados a largo plazo (5-6 años) no se observó un efecto significativo en la suplementación de estos antioxidantes en la prevención de cataratas (Christen et al., 2015). Por ello, el efecto de los antioxidantes en las cataratas es controvertido, aunque sí se sugiere un papel reparador de estos en la superficie ocular en situaciones de post-cirugía.

La eficacia de lágrimas artificiales con ácido hialurónico reticulado y coenzima Q10 está escasamente estudiada, habiéndose comparado solamente este tipo de lágrima con otra cuyo componente principal es ácido hialurónico lineal (Postorino et al., 2018). En dicho estudio se estudió población general en lugar del perfil de las pacientes más restrictivo del presente trabajo, incluyendo factores hormonales (al ser mujeres en estado de menopausia) y además recibiendo un tratamiento farmacológico que puede contribuir a agravar la sequedad ocular, siendo esto último un criterio de exclusión en el estudio realizado por Postorino. En nuestro estudio se han comparado las lágrimas con ácido hialurónico y coenzima Q10 frente a una con carmelosa, a distintas posologías (mayor posología en la última). Sin embargo, en el estudio de Postorino ambas lágrimas se pautaron de la misma manera. A pesar de las diferencias entre ambos estudios, coinciden en la mayor eficacia de la lágrima artificial con ácido hialurónico y coenzima Q10, aunque sería necesario realizar estudios complementarios de la eficacia de lágrimas artificiales con estos componentes en distintas casuísticas, como en pacientes usuarios de lentes de contacto.

En conjunto, los resultados indican que la mejor composición de VisuXL, con el ácido hialurónico reticulado, la vitamina E y coenzima Q10, hace que con una dosis inferior

se consigan mejoras más significativas tanto en la sintomatología como en la calidad y cantidad de lágrima de las pacientes menopáusicas y con un tratamiento farmacológico que favorece la sequedad ocular. Esta mejora viene dada no solo por una mejor hidratación debido a una mayor permanencia de los componentes de la lágrima artificial en el ojo, sino también por el efecto reparador de sus componentes sobre la superficie ocular.

## CONCLUSIONES

1. Con la administración periódica de lágrimas artificiales mejora la cantidad y la calidad de la lágrima en pacientes menopáusicas con una medicación que contribuye a la sequedad ocular.
2. La administración de un colirio con una composición básica, como es XilinFresh, formulado a base de carmelosa, es suficiente para mejorar la película lagrimal de las pacientes estudiadas.
3. Al utilizar una composición en lágrima artificial con ácido hialurónico reticulado, coenzima Q10 y vitamina E (VisuXL), se consiguen mejores resultados en el estado de sequedad ocular, tanto en sintomatología como en los resultados de BUT.
4. La evolución en la composición de lágrimas artificiales incorporando nuevos componentes hace que se obtengan mejores resultados con menores posologías.

## BIBLIOGRAFÍA

Aguilar AJ. La hiperosmolaridad del film lagrimal en el ojo seco. *Arq Bras Oftalmol*. 2008; 71(6): 69-71.

Aldrich DS, Bach CM, Brown W, Chambers W, Fleitman J, Hunt D, Marques MRC, Mille Y, Mitra AK, Platzer SM, Tice T, Tin GW. Ophthalmic preparations. *Stimuli Rev Proc*. 2013; 39: 1-21.

Alves M, Novaes P, Morraye Mde A, Reinach PS, Rocha EM. Is dry eye an environmental disease? *Arq Bras Oftalmol*. 2014; 77(3): 193-200.

Aragona P. Sodium hyaluronate eye drops of different osmolarity for the treatment of dry eye in Sjogren's syndrome patients. *Br J Ophthalmol*. 2002; 86(8): 879-884.

Benjamin WJ, Hill RM. Human tears: osmotic characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1983; 24: 1624–1626.

Bhargava R, Chandra M, Bansal U, Singh D, Ranjan S, Sharma S. A Randomized Controlled Trial of Omega 3 Fatty Acids in Rosacea Patients with Dry Eye Symptoms. *Curr Eye Res*. 2016; 41(10): 1274-1280.

Chew EY, Clemons TE, Agrón E, Sperduto RD, Sangiovanni JP, Kurinij N, Davis MD. Long-term effects of vitamins C and E,  $\beta$ -carotene, and zinc on age-related macular degeneration: AREDS report no. 35. *Ophthalmology*. 2013; 120(8):1604-1611.

Cho P, Yap M. Schirmer test. I. A review. *Optom Vis Sci*. 1993; 70(2): 152-156.

Christen WG, Glynn RJ, Gaziano JM, Darke AK, Crowley JJ, Goodman PJ, Lippman SM, Lad TE, Bearden JD, Goodman GE, Minasian LM, Thompson IM Jr, Blanke CD, Klein EA. Age-related cataract in men in the selenium and vitamin e cancer prevention trial eye endpoints study: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2015; 133(1): 17-24.

Christensen M, Cohen S, Rinehart J, Akers F, Pemberton B, Bloomenstein M, Leshner M, Kaplan D, Meadows D, Meuse P, Hearn C, Stein JM. Clinical evaluation of an HP-guar gellable lubricant eye drop for the relief of dryness of the eye. *Curr Eye Res.* 2004; 28(1): 55-62.

Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optom Vis Sci.* 1997; 74: 8-13.

Craig JP, Nelson JD, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, Chauhan SK, de Paiva CS, Gomes JAP, Hammitt KM, Jones L, Nichols JJ, Nichols KK, Novack GD, Stapleton FJ, Willcox MDP, Wolffsohn JS, Sullivan DA. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul Surf.* 2017; 15(4): 802-812.

Craig JP, Nichols KK, Nichols JJ, Cafery B, Dua HS, Akpek EK, Tsubota K, Joo CK, Liu Z, Nelson JD, Stapleton F. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf.* 2017; 15(3): 276-283.

de Paiva CS. Effects of Aging in Dry Eye. *Int Ophthalmol Clin.* 2017; 57(2): 47-64.

Doughman DJ. Pathophysiology and diagnosis of tear film abnormalities. Clinical tests. *Int Ophthalmol Clin.* 1973; 13: 199- 217.

Fogagnolo P, Sacchi M, Ceresara G, Paderni R, Lapadula P, Orzalesi N, Rossetti L. The Effects of Topical Coenzyme Q10 and Vitamin E D- $\alpha$ -Tocopheryl Polyethylene Glycol 1000 Succinate after Cataract Surgery: A Clinical and in vivo Confocal Study. *Ophthalmologica.* 2013; 229(1): 26-31.

Fortoul T. *Histología y Biología Celular.* 2ª ed. México D.F.: MC. Graw Hill; 2013.

Fraunfelder FT, Sciubba JJ, Mathers WD. The Role of Medications in Causing Dry Eye. *J Ophthalmol.* 2012; 2012:285851.

Gálvez-Tello JF, Lou-Royo MJ, Andreu-Yela E. Ojo seco: diagnóstico y tratamiento. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 1998; 22: 117-122.

García-Feijoó J, Pablo-Júlvez LE. Manual de Oftalmología. 1a ed. Barcelona: Elsevier; 2012.

Garrett Q, Simmons PA, Xu S, Vehige J, Zhao Z, Ehrmann K, Willcox M. Carboxymethylcellulose Binds to Human Corneal Epithelial Cells and is a Modulator of Corneal Epithelial Wound Healing. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007; 48(4):1559-1567.

Gayton JL. Etiology, prevalence, and treatment of dry eye disease. Clin Ophthalmol. 2009; 3: 405-401.

Gegúndez JA. Lágrimas artificiales clásicas frente a las nuevas lágrimas artificiales. Boletín de la Soc. Oftalmo. De Madrid. 2013; 53.

Greene R, Lankston P, Mordaunt J, Harrold M, Gwon A, Jones R. Unpreserved Carboxymethylcellulose Artificial Tears Evaluated in Patients with Keratoconjunctivitis Sicca. Cornea. 1992; 11(4): 294-301.

Guillon JP. Non-invasive Tearscope Plus routine for contact lens fitting. Cont Lens Anterior Eye. 1998; 21(1): 31-40.

Hanson J, Fikertscher R, Roseburg B. Schirmer test of lacrimation. Its clinical importance. Arch Otolaryngol. 1975; 101: 293-295.

Jiang Y, Ye H, Xu J, Lu Y. Noninvasive Keratograph assessment of tear film break-up time and location in patients with age-related cataracts and dry eye syndrome. J Int Med Res. 2014; 42(2): 494-502.

Kangari H, Eftekhari MH, Sardari S, Hashemi H, Salamzadeh J, Ghassemi-Broumand M, Khabazkhoob M. Short-term consumption of oral omega-3 and dry eye syndrome. Ophthalmology. 2013; 120(11): 2191-2196.

Kantor A. Clinical update on dry eye disease for non ophthalmologist physicians. CONDES. 2010; 21(6): 883-890.

Kierszenbaum A, Tres L. Histology and cell biology : an introduction to pathology. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.

Kim EC, Choi JS, Joo CK. A Comparison of Vitamin A and Cyclosporine A 0.05% Eye Drops for Treatment of Dry Eye Syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2009; 147(2): 206-213.

Latarjet, M, Ruiz-Liard A. Anatomía humana. 5ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2019.

Mengher LS, Bron AJ, Tonge SR, Gilbert DJ. A non-invasive instrument for clinical assessment of the pre-corneal tear film stability. *Curr Eye Res*. 1985; 4(1): 1-7.

Ministerio de Sanidad y Consumo. 2015. Real Farmacopea Española (5a ed.). [Consultado en mayo 2019]. Disponible en: <https://extranet.boe.es/index.php?referer=/farmacopea/index.php>.

Muzzi M, Mencucci R. In vivo comparison of the residence time of cross-linked compared to linear hyaluronic acid in rabbit eye. Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics (AOPT) 13th Scientific Meeting, Feb 16-19 2017, Florence Italy.

Netter F. Atlas de Anatomía Humana. 3ª ed. Barcelona: Masson; 2003.

Norm MS. Dessication of the precorneal film. I. Corneal wetting-time. *Acta Ophthalmol* 1969; 47: 865-880.

Oguz H, Yokoi N, Kinoshita S. The height and radius of the tear meniscus and methods for examining these parameters. *Cornea*. 2000; 19: 497-500.

Patel SJ, Lundy DC. Ocular manifestations of autoimmune disease. *Am Fam Physician*. 2002; 66(6): 991-998.

Pinto FJ, Garrote JI, Abengózar A, Calongue M, González MJ. Técnicas diagnósticas para el síndrome de ojo seco II. *Gaceta de optometría y óptica oftálmica*. 2011; 465.

Postorino E, Rania L, Aragona E, Mannucci C, Alibrandi A, Calapai G, Puzzolo D, Aragona P. Efficacy of eye drops containing cross-linked hyaluronic acid and coenzyme Q10 in treating patients with mild to moderate dry eye. *Eur J Ophthalmol*. 2018; 28(1): 25-31.

Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and Validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118: 615-621.

Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol*. 2003; 136: 318–326.

Sriprasert I, Warren D, Mircheff A, Stanczyk F. Dry eye in postmenopausal women: a hormonal disorder. *Menopause*. 2016; 23(3): 343-351.

Stern ME, Gao J, Siemasko KF, Beuerman RW, Pflugfelder SC. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res*. 2004; 78(3): 409-416.

Tanbakouee E, Ghoreishi M, Aghazadeh-Amiri M, Tabatabaee M, Mohammadinia M. Photorefractive keratectomy for patients with preoperative low Schirmer test value. *J Curr Ophthalmol*. 2016; 28(4): 176-180.

Tomlinson A, Blades KJ, Pearce EI. What does the phenol red thread test actually measure? *Optom Vis Sci*. 2001; 78: 142-146.

Torras J, Moreno S. Lágrimas artificiales. *Annals d'Oftalmologia*. 2006; 14(2): 70-84.

Vicente-Herrero M, Ramírez-Iñiguez de la Torre M, Terradillos-García M, López González Á. Síndrome del ojo seco. Factores de riesgo laboral, valoración y prevención. *SEMERGEN - Medicina de Familia*. 2014; 40(2): 97-103.

Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, Bjerrum KB, Braga S, Coll J, Vita SD, Drosos AA, Ehrenfeld M, Hatron PY, Hay EM, Isenberg DA, Janin A, Kalden JR, Kater L, Konttinen YT, Maddison PJ, Maini RN, Manthorpe R, Meyer O, Ostuni P, Pennec Y, Prause JU, Richards A, Sauvezie B, Schiødt M, Sciuto M, Scully C, Shoenfeld Y, Skopouli FN, Smolen JS, Snaith ML, Tishler M, Todesco S, Valesini G, Venables PJ, Wattiaux MJ, Youinou P. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum*. 1993; 36(3): 340-347.

Yokoi N, Komuro A. Non-invasive methods of assessing the tear film. *Exp Eye Res*. 2004; 78: 399-407.

## ANEXO 1

### Test OSDI de sequedad ocular

¿Ha experimentado alguna de las siguientes alteraciones durante la última semana?

Total:	Frecuencia				
	En todo momento	Casi en todo momento	50% del tiempo	Casi en ningún momento	En ningún momento
Sensibilidad a la luz	4	3	2	1	0
Sensación de arena en los ojos	4	3	2	1	0
Dolor o ardor de ojos	4	3	2	1	0
Visión borrosa	4	3	2	1	0
Mala visión	4	3	2	1	0

¿Ha tenido problemas en los ojos que le han limitado o impedido realizar alguna de las siguientes acciones durante la última semana?

Total:	Frecuencia					
	En todo momento	Casi en todo momento	50% del tiempo	Casi en ningún momento	En ningún momento	No sé
Leer	4	3	2	1	0	N/S
Conducir de noche	4	3	2	1	0	N/S
Trabajar con ordenador o cajero automático	4	3	2	1	0	N/S
Ver la televisión	4	3	2	1	0	N/S

¿Ha sentido incomodidad en los ojos en alguna de las siguientes situaciones durante la última semana?

Total:	Frecuencia					
	En todo momento	Casi en todo momento	50% del tiempo	Casi en ningún momento	En ningún momento	No sé
Viento	4	3	2	1	0	N/S
Lugares con baja humedad (secos)	4	3	2	1	0	N/S
Zonas con aire acondicionado	4	3	2	1	0	N/S

Total:

Respuestas contestadas:



## Ficha pacientes

Nº:

Edad:

Sexo:

Teléfono:

¿Usa lentes de contacto?

Menopausia:

Medicación:



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



## ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LA EFICACIA DE LAS LÁGRIMAS ARTIFICIALES VISUXL® Y XILIN FRESH EN PACIENTES CON OJO SECO

Este Formulario de Consentimiento Informado se dirige a mujeres con las características determinadas por el protocolo del estudio citado, que van a participar en el Trabajo Fin de Grado llevado a cabo por José Manuel Serrano Morales en colaboración con el departamento de Física de la Materia Condensada a través del profesor José María Sánchez González.

En este estudio se va a llevar a cabo un análisis comparativo de la eficacia de las lágrimas artificiales VisuXL® y Xilin Fresh en el tratamiento del ojo seco, a partir de medidas de calidad y cantidad de lágrima en las pacientes voluntarias, antes y después del tratamiento con dichas lágrimas artificiales.

### PROCEDIMIENTO

Con el objetivo de evaluar la sequedad ocular de los pacientes, se llevarán a cabo una serie de pruebas. Las pruebas a realizar serán:

- Test de OSDI: establece una clasificación de ojo seco según su sintomatología y gravedad. Consiste en 12 preguntas sobre situaciones relacionadas con la sintomatología experimentada por el paciente en la última semana. Solo podrán ser participantes aquellas personas que obtengan en este test una valoración > de 13 en dicho test, indicativo de Ojo Seco.
- Schirmer: consiste en la colocación de unas tiras sobre el margen inferior palpebral nasal. Al paciente se le indica que mire hacia arriba antes de la inserción de la tira y durante el examen que dura 5 minutos. Se mide así el volumen lagrimal basal que es la longitud (en mm) del área humedecida de la tira.
- BUT o Tiempo de Ruptura Lagrimal: prueba que permite evaluar la estabilidad de la película lagrimal. Consiste en contar el tiempo que transcurre desde el último parpadeo hasta la aparición de una zona seca en la córnea, con la ayuda de fluoresceína y luz emitida por una lámpara de Wood. Se consideran valores normales 10 segundos o más. Valores inferiores indican Ojo Seco.

Tras la primera evaluación se le suministrarán a los pacientes un tratamiento de lágrimas artificiales, VisuXL® o Xilin Fresh, al azar. Tras finalizar el tratamiento, el paciente se compromete a volver a realizar las pruebas descritas anteriormente para evaluar la lágrima.

Este tipo de pruebas no conlleva riesgo alguno, salvo en algún caso, ligeras molestias oculares al introducir la tira en el margen palpebral en la prueba de Schirmer. La realización de este estudio, así como el procedimiento va a estar bajo supervisión de profesionales ópticos en todo momento.

La participación en este estudio es voluntaria y es de gran ayuda para la investigación que estamos llevando a cabo desde la Universidad de Sevilla. Los beneficios de la participación en el estudio van a ser la valoración del estado de su salud ocular y la obtención de tratamiento mensual con la lágrima artificial que se le asigne al azar.

La propuesta ha sido revisada y aprobada por el Departamento de Física de la Materia Condensada de la Universidad de Sevilla, cuya tarea es asegurarse de que protege de daños a los participantes en la investigación. Si desea hacer preguntas más tarde, puede contactar con nosotros a través de [jossermor@alum.us.es](mailto:jossermor@alum.us.es).

CONFIDENCIALIDAD. El equipo de investigación mantendrá la confidencialidad de la información, especialmente en lo que se refiere a información sobre el paciente. La información que recojamos por este proyecto de investigación se mantendrá confidencial.

El paciente obtendrá el tratamiento de lágrimas artificiales que usará entre las dos revisiones a las que acudirá.

He sido invitado a participar en el estudio comparativo de las lágrimas artificiales VisuXL® y Xilin Fresh en el tratamiento del ojo seco. Entiendo que voy a someterme a una serie de pruebas y a unos test de valoración. He sido informado de que los riesgos son mínimos. Se me ha proporcionado el nombre de un investigador que puede ser fácilmente contactado usando el nombre y la dirección que se me ha dado de esa persona. He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento.

Nombre del paciente:

Fecha:

Firma del paciente:

He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado para el potencial participante y ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del investigador:

Fecha:

Firma del investigador:



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



## ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LA EFICACIA DE LAS LÁGRIMAS ARTIFICIALES VISUXL® Y XILIN FRESH EN PACIENTES CON OJO SECO

### HOJA DE INSTRUCCIONES AL PACIENTE XILIN FRESH

Este documento tiene como objetivo resolver las dudas que se le planteen durante el estudio en el que está participando, adicionalmente a la información recibida por el investigador en el momento de la entrevista.

Forma de administración de la lágrima artificial:

- Se aplicará una única gota en cada ojo, **5 veces al día**.
- La gota se aplicará en el saco conjuntival, no sobre el globo ocular, según lo explicado en la entrevista inicial.
- Debe realizar el tratamiento completo.
- Al aplicar la lágrima va a notar que tiene una sustancia en el ojo y posiblemente cierta viscosidad. Esto es normal.

En caso de experimentar alguna molestia permanente póngase en contacto con el investigador.

Rogamos siga las pautas durante todo el periodo para la validez del estudio.

Gracias por participar.



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



## ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LA EFICACIA DE LAS LÁGRIMAS ARTIFICIALES VISUXL® Y XILIN FRESH EN PACIENTES CON OJO SECO

### HOJA DE INSTRUCCIONES AL PACIENTE VISU XL

Este documento tiene como objetivo resolver las dudas que se le planteen durante el estudio en el que está participando, adicionalmente a la información recibida por el investigador en el momento de la entrevista.

Forma de administración de la lágrima artificial:

- Se aplicará una única gota en cada ojo, **2 veces al día**. Una por la mañana y otra por la tarde/noche.
- La gota se aplicará en el saco conjuntival, no sobre el globo ocular, según lo explicado en la entrevista inicial.
- Debe realizar el tratamiento completo.
- Al aplicar la lágrima va a notar que tiene una sustancia en el ojo y posiblemente cierta viscosidad. Esto es normal.

En caso de experimentar alguna molestia permanente póngase en contacto con el investigador.

Rogamos siga las pautas durante todo el periodo para la validez del estudio.

Gracias por participar.